



GRAVIDANZA E TECNOLOGIA

I.R.TALARICO

U.O.S MALATTIE ENDOCRINE E DEL RICAMBIO
A.O. COSENZA

LAMETIA TERME 25-26 NOVEMBRE 2022



CLASSIFICAZIONE

Diabete preesistente

- tipo 1
- tipo 2

Diabete diagnosticato in gravidanza

- diabete gestazionale (GDM)
- diabete manifesto



COMPLICANZE

RISCHI PER LA MADRE

- ☐ Ipertensione /preeclampsia
- ☐ Infezioni ricorrenti
- ☐ Parto pretermine
- ☐ Taglio cesareo
- ☐ Rischi a distanza (ricorrenza di GDM in successive gravidanze , rischio di DM 2)

RISCHI PER IL PRODOTTO DEL CONCEPIMENTO

- ☐ Macrosomia (peso > 4000 gr. alla nascita con possibile distocia di spalla)
- ☐ Morte intrauterina
- ☐ Ipoglicemia neonatale
- ☐ Prematurità
- ☐ Iperbilirubinemia
- ☐ Rischi a distanza (obesità- diabete)



COMPLICANZE

- ▶ L'outcome di una gravidanza complicata da diabete pregestazionale è correlato al grado di controllo glicemico e alla severità delle complicanze cardiovascolari e renali preesistenti
- ▶ Le prime settimane di gravidanza sono particolarmente importanti per evitare l'insorgenza di malformazioni congenite indotte dall'iperglicemia (embriopatia diabetica)
- ▶ Il rischio di complicazioni della gravidanza è simile per le pazienti affette da diabete di tipo 1 e di tipo 2 ma quelle con diabete di tipo 1 hanno più frequentemente complicazioni microvascolari pregestazionali e un maggior rischio di sviluppare ipo e iperglicemia severe (inclusi episodi di chetoacidosi)



RISCHI FETALI E NEONATALI

- ▶ Malformazioni congenite: il rischio di embriopatia diabetica è 2-4 volte maggiore rispetto a donne non diabetiche ed è strettamente correlato al grado di iperglicemia (alterazioni nel metabolismo cellulare lipidico, produzione di radicali liberi, attivazione di processi di morte cellulare programmata)
 1. Anomalie cardiache: tetralogia di Fallot, trasposizione dei grandi vasi, difetti settali e anomalie nel ritorno venoso polmonare
 2. Difetti del sistema nervoso centrale: anencefalia, spina bifida, encefalocele, idrocefalia, anotia/microtia
 3. Difetti del sistema uro/genitale
- ▶ Prematurità
- ▶ Macrosomia: complica il 40-60% delle gravidanze con diabete pregestazionale. Feti macrosomici sono a maggior rischio di distocia di spalla e di traumi durante il parto. Il controllo glicemico peri-partum e del primo trimestre ha un impatto maggiore nel ridurre il rischio di macrosomia rispetto a quello nel terzo trimestre



- ▶ Abortività spontanea: tassi di abortività 2-3 volte maggiori rispetto a pazienti non diabetiche. Possibili spiegazioni includono: maggior tasso di malformazioni congenite, effetti tossici dell'iperglicemia, disturbi vascolari materni che conducono ad insufficienza utero-placentare
 - ▶ Fetal growth restriction: pazienti affette da diabete di tipo 1 con compicanze
-
- ▶ Polidramnios: l'iperglicemia fetale induce poliuria. Strettamente correlato a valori di HbA1c materni e a macrosomia fetale.
 - ▶ Complicazioni neonatali: ↑ rischio di ipoglicemia neonatale (per iperplasia cellule β pancreatiche indotta da iperglicemia materna), eritrocitosi, iperbilirubinemia, ipocalcemia, distress respiratorio (per ritardata maturazione polmonare indotta dall'iperglicemia) e cardiomiopatia
 - ▶ Mortalità perinatale: il rischio aumenta sensibilmente per valori di HbA1c > 6
 - ▶ Outcome a lungo termine: ↑ rischio di sviluppare diabete, obesità e altre complicazioni cardiovascolari in età adulta



OBIETTIVI GLICEMICI

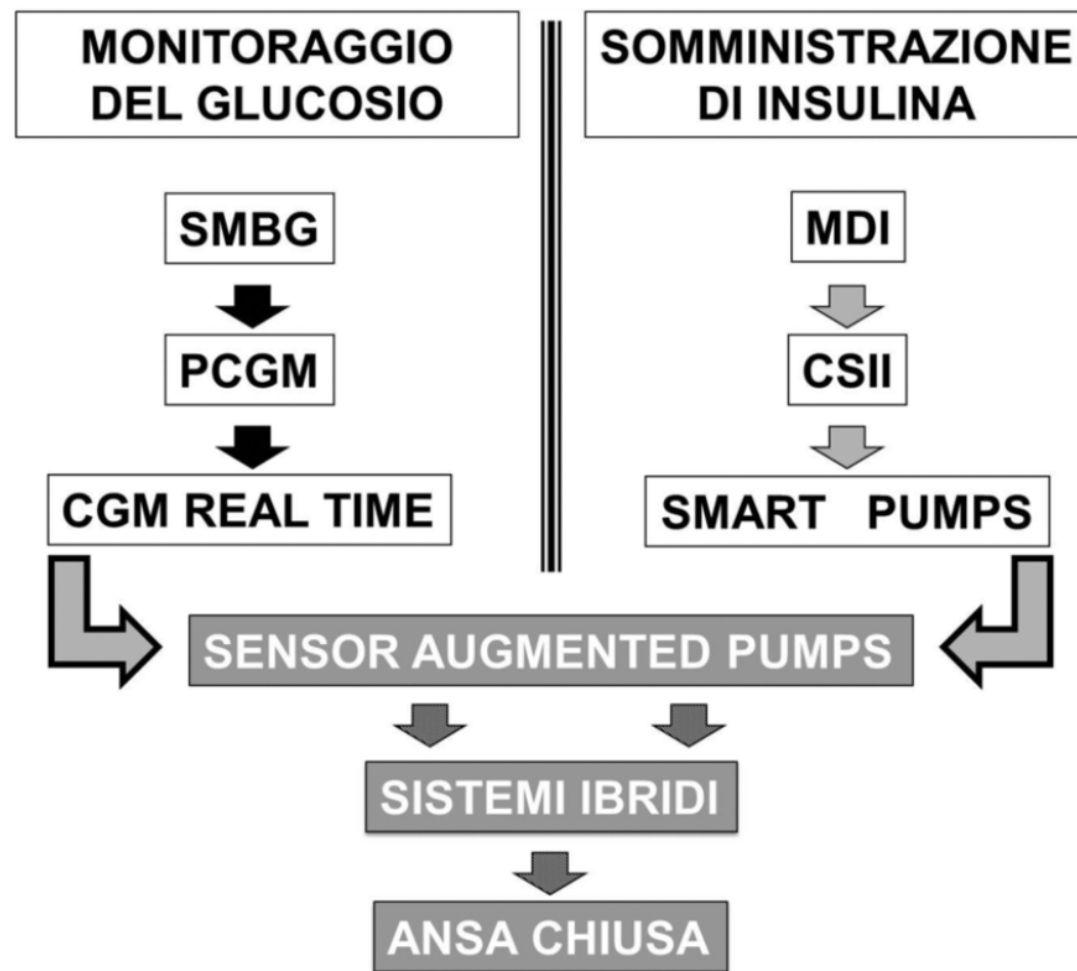
Gestione durante la gravidanza

Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale sono i seguenti se compatibili con un adeguato accrescimento fetale ed un rischio non aumentato di ipoglicemia:

- **≤ 90 mg/dl a digiuno;**
- **≤ 130 mg/dl un'ora dopo i pasti;**
- **≤ 120 mg/dl 2 ore dopo i pasti.**



QUALI TECNOLOGIE?





QUALI TECNOLOGIE?

- Microinfusori (CSII)
- Monitoraggio in continuo della glicemia (CGM)
- Sistemi integrati (SAP)
- Sistemi ibridi integrati (CLOSED LOOP)



TECNOLOGIA E DIABETE IN GRAVIDANZA OSTACOLI ALLA VALUTAZIONE EBM

- Problematiche di tipo etico
- Continua e rapida evoluzione della materia di studio
- Impossibilità ad effettuare studi in cieco
- Limiti di una randomizzazione rigida



Microinfusore: permette di modificare la somministrazione basale di insulina, adattandola alle modifiche continue del fabbisogno insulinico, sia giornaliero che settimanale



Tabella 3 | Criteri diagnostici del GDM: la storia.

Autore bibliografia	Anno	Caratteristiche dello studio	Risultati
Bruttomesso D. (10)	2011 Studio retrospettivo multicentrico	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 144 donne con dm1 in gravidanza	Nessuna differenza nel compenso glicemico e negli outcome materno/fetali. Tuttavia le donne in CSII hanno ottenuto un miglioramento del compenso glicemico in tempi più brevi e con minore fabbisogno insulinico.
Kallas Koeman MM (11)	2014 Studio retrospettivo multicentrico	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 387 donne con dm1 in gravidanza	Le donne in CSII hanno presentato una riduzione della HbA1c senza incremento ipoglicemici Maggiore macrosomia nelle donne in CSII.
Neff KJ (12)	2014 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: confronto tra CSII ed MDI in 464 donne con dm1	Le donne che usano CSII hanno presentato una riduzione della HbA1c rispetto alle donne in MDI. Maggiore incidenza LGA e parti cesarei nelle donne in CSII
Fresa R (14)	2013 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: valutare sicurezza ed efficacia della terapia con CSII durante il parto in 65 donne con DM1 trattate con CSII o CSII + RTCGM	CSII è efficace e sicura durante il parto, soprattutto se abbinata a RT- CGM
Drever E (15)	2016 Studio retrospettivo	Scopo dello studio: valutare sicurezza ed efficacia della terapia con CSII durante il parto in 161 donne DM1	CSII è efficace e sicura durante il parto,



TRATTAMENTO CON INSULINA CSII

Vantaggi CSII	Svantaggi CSII
mima la secrezione pancreatica fisiologica con un più facile controllo della glicemia	complessità training costo
riduce il rischio di ipoglicemia (specie notturna) e di iperglicemia al risveglio	
minore variabilità di assorbimento dell'insulina	
boli "prolungati" permettono di gestire le iperglicemie tardive da rallentato svuotamento gastrico	



In donne con diabete di tipo 1 in programmazione di gravidanza, nel caso in cui non si riescano a raggiungere i target glicemici specifici nonostante la terapia insulinica multi-iniettiva ed un programma educativo intensivo, può essere indicato l'uso del microinfusore di insulina (CSII), isolatamente o nell'ambito di sistemi integrati con monitoraggio continuo del glucosio RT (Sensor- Augmented Pump, SAP). VI B

La terapia con microinfusore, anche in gravidanza, va intrapresa da parte di team di comprovata esperienza in soggetti selezionati.

L'inizio della terapia con microinfusore in gravidanza può essere considerato solo in condizioni particolari, al di fuori del periodo di embriogenesi in quanto l'eventuale scompenso glicemico indotto dalla nuova terapia potrebbe essere altamente rischioso per l'embrione/feto.



Monitoraggio in continuo del glucosio: permette di registrare le continue variazioni glicemiche giornaliere e tenere sotto controllo la variabilità glicemica

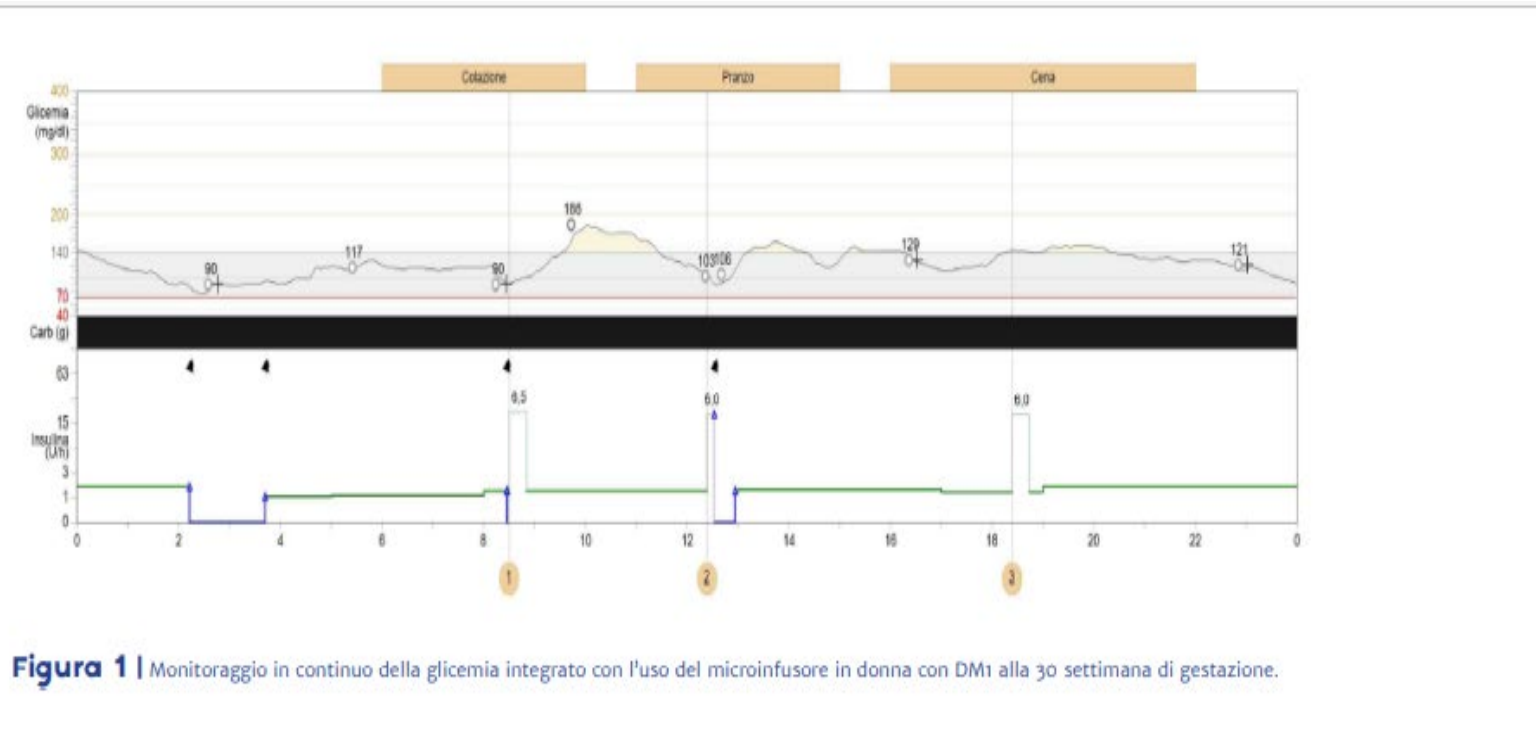


Figura 1 | Monitoraggio in continuo della glicemia integrato con l'uso del microinfusore in donna con DM1 alla 30 settimana di gestazione.



Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial*

*Denise S Feig, Lois E Donovan, Rosa Corcoy, Kellie E Murphy, Stephanie A Amiel, Katharine F Hunt, Elizabeth Asztalos, Jon F R Barrett, J Johanna Sanchez, Alberto de Leiva, Mashe Hod, Lois Jovanovic, Erin Keely, Ruth McManus, Eileen K Hutton, Claire L Meek, Zoe A Stewart, Tim Wysocki, Robert O'Brien, Katrina Ruedy, Craig Kollman, George Tomlinson, Helen R Murphy, on behalf of the CONCEPTT Collaborative Group**

Valutazione dell'efficacia di RT-CGM con SMBG (braccio sperimentale) vs SMBG (braccio di controllo) in uno studio controllato multicentrico, open-label e randomizzato con donne T1D in terapia insulinica intensiva che stanno pianificando la gravidanza (n=110) o in gravidanza (n=215)

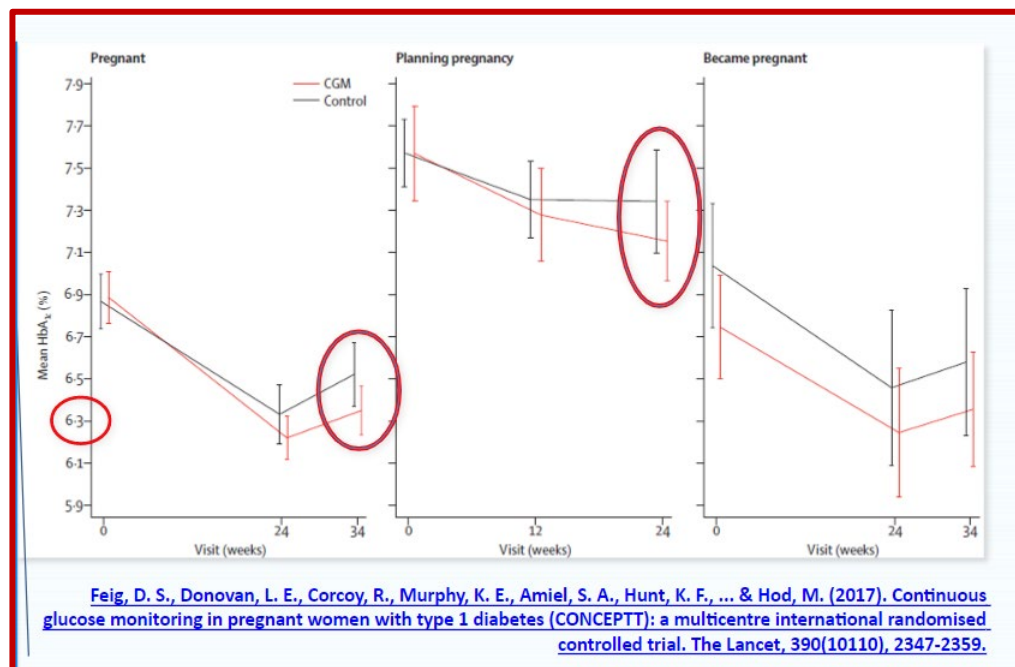
- RT-CGM + SMBG: 108 in gravidanza (tra il 6 giorno di gestazione e la 13 settimana) e 53 in pianificazione di gravidanza;
- SMBG: 107 in gravidanza e 57 in programmazione di gravidanza

Outcome primario: HbA1c tra baseline e 34 settimana di gestazione (per il gruppo in gravidanza) e tra il baseline e la 24 settimana o il concepimento per il Gruppo in programmazione di gravidanza

- TIR/TBR/TAR
- *Outcomes* neonatali



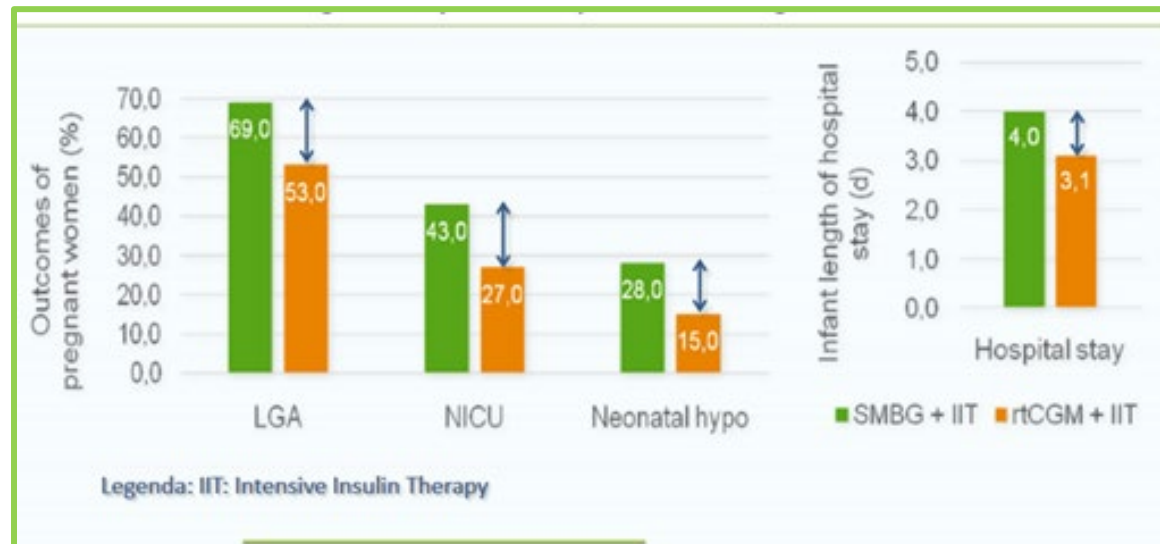
CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial





OUTCOMES NEONATALI

Gli esiti di salute neonatale sono stati significativamente migliori, con una minore incidenza di LGA, meno ammissioni in terapia intensiva neonatale della durata superiore alle 24 ore, meno incidenze di ipoglicemia neonatale e durata della degenza ospedaliera più breve di 1 giorno





CONCEPTT SOMMARIO

- ➡ • **Le gestanti** che utilizzavano il CGM avevano HbA1c più bassa e un migliore controllo glicemico giornaliero (100 min/die)
- ➡ • Gli effetti del CGM erano simile nei gruppi CSII e MDI e nei 31 centri internazionali
- ➡ • Non sono stati evidenziati benefici specifici nella pianificazione di gravidanza
- ➡ • **I neonati** di madri che utilizzavano il CGM avevano un rischio inferiore di LGA, di ricovero in terapia intensive neonatale superiore alle 24 ore, di ipoglicemia con necessità di glucosio e.v., avevano un tempo di ricovero in ospedale inferiore di 1 gg.
- ➡ • La necessità di terapia durante il ricovero era molto bassa (6-8) e questo si traduce in una riduzione dei costi



SWEET SUCCESS: DISEGNO DELLO STUDIO

- **32** partecipanti T1D (n=20), T2D (n=3), e GDM (n=9) al secondo o terzo trimestre
- **738** coppie di confronto
- Ogni partecipante ha indossato **due G6 in contemporanea** (braccio, addome o alto gluteo)
- Analisi dell'accuratezza in riferimento allo YSI durante la clinic session di 6 ore (dati raccolti ogni 30 minuti).

Risultati

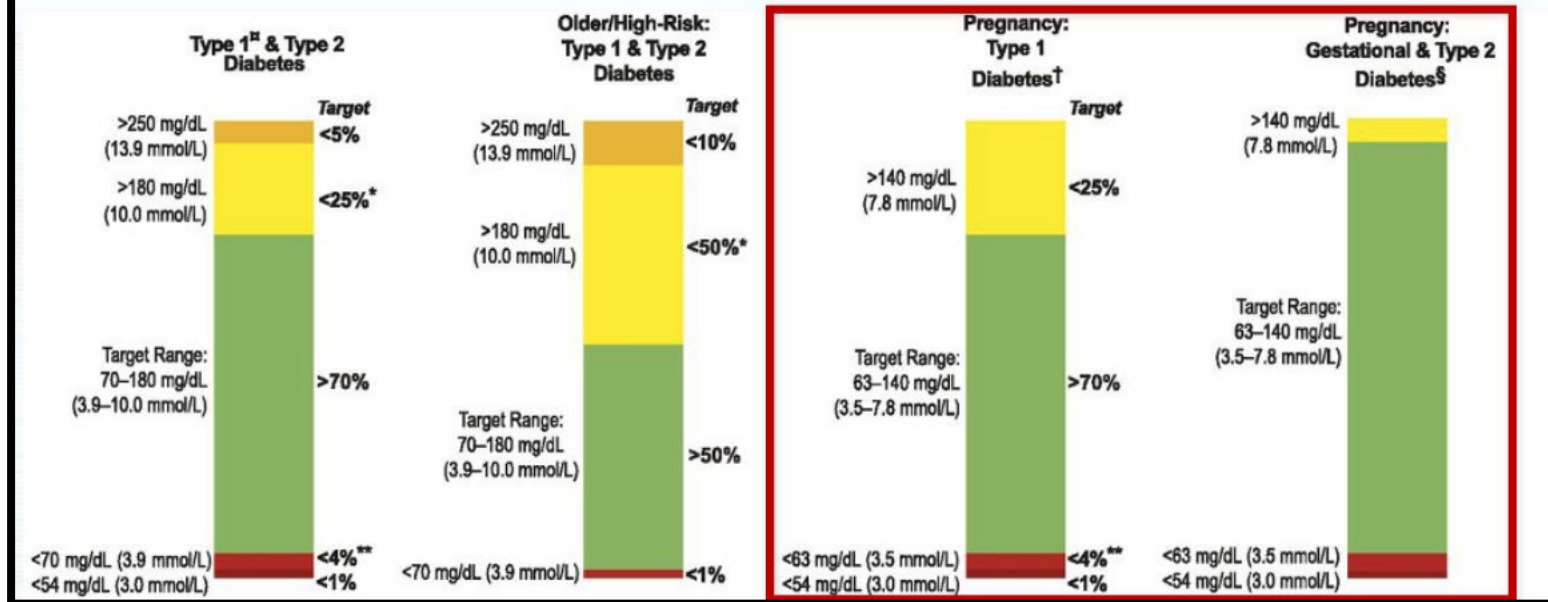
- **L'accuratezza totale** è in linea con gli studi pivotali in tutti i range e tutti i siti testati
→ **92.5%** dei valori entro il range $\pm 20\%/20$
- Non ci sono stati casi di lesioni cutanee correlate all'adesivo o infezioni nel sito di inserzione

Dati relativi solo ad applicazione su braccio:

Sito di applicazione	Coppie di confronto G6-YSI	%15/15 (%)	%20/20 (%)	%30/30 (%)	MARD
Braccio	297	86.1	95.9	99.7	8.7%



CGM-based targets for different diabetes populations





UTILIZZO DELL' rt-CGM IN GRAVIDANZA

L'uso di CGM durante la gravidanza in pazienti con diabete di tipo 1 è associato a migliori esiti neonatali, che possono essere attribuiti a una ridotta esposizione all'iperglicemia materna.

Lo studio CONCEPT è stato il primo ad indicare il potenziale per miglioramenti negli esiti per la salute derivanti dall'uso di CGM.

Lo studio SWEET ha dimostrato una accuratezza e precisione adeguata anche in gravidanza.

La terapia con CGM dovrebbe essere offerta a tutte le donne in gravidanza con diabete di tipo 1 indipendentemente dalla modalità di somministrazione dell'insulina.

[Studio Sweet](#)



QUALI TECNOLOGIE?

Sistemi integrati: permettono l'integrazione tra microinfusore e sensore mediante un algoritmo, in modo da ottenere una sospensione della basale se si raggiunge un valore preimpostato "basso" (funzione LGS) oppure una sospensione predittiva della basale se l'algoritmo prevede che la glicemia si stia avvicinando ad un valore "basso" (funzione PLGS)



QUALI TECNOLOGIE?

Sistemi ibridi e ibridi avanzati:

permettono adattamenti terapeutici in automatico, cioè senza l'intervento della paziente, poiché sono in grado di dialogare con il sensore e modulare , aumentando o diminuendo, l'infusione di insulina basale in base ad un algoritmo che «impara» dalle esperienze dei giorni precedenti, prevenendo le ipoglicemie e aiutando a correggere le iperglicemie.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

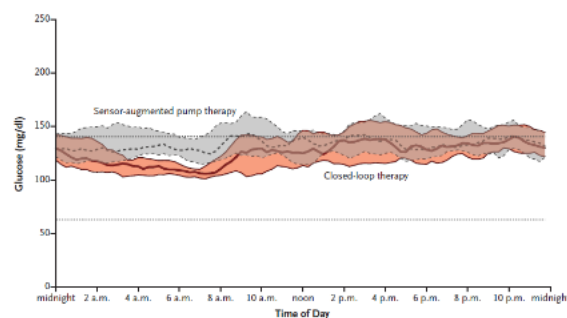
Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes

Zoe A. Stewart, M.D., Malgorzata E. Wilinska, Ph.D., Sara Hartnell, B.Sc.,
Rosemary C. Temple, M.D., Gerry Rayman, M.D., Katharine P. Stanley, M.D.,
David Simmons, M.D., Graham R. Law, Ph.D., Eleanor M. Scott, M.D.,
Roman Hovorka, Ph.D., and Helen R. Murphy, M.D.

[New England Journal of Medicine 375;7 nejm.org August 18, 2016](#)



CamAPS in gravidanza



RCT 4 settimane + fase di continuazione

- N=16
- HbA1c iniziale di 51 mmol/mol
- Uso notturno per 4 settimane e poi nelle 24 ore per la fase di continuazione
- Target range 3.5 – 7.8 mmol/L

Risultati:

- TIR notturno: +15,2 %
- Glucosio medio notturno: 10,3 mmol/l
- TIR nella fase di continuazione: +9,4 %

Stewart Z. et al.: Closed-Loop Insulin Delivery during pregnancy in women with Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:644-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1602494



CONGRESSO REGIONALE CALABRIA
SID - AMD
2022





LA TECNOLOGIA IN GRAVIDANZA

- Il monitoraggio in continuo è un ausilio fondamentale per la gestione del controllo e delle modifiche della terapia **indipendentemente** dal sistema di infusione utilizzato.
- Il Team che deve gestire la tecnologia deve avere una alta formazione e competenza.
- La stabilizzazione del controllo glicemico è essenziale per il buon esito della gravidanza e, ove indicata, **la terapia con microinfusore deve essere iniziata prima del concepimento per evitare di creare squilibri metabolici che potrebbero metterla a rischio.**



CONCLUSIONI

I risultati di studi e di ricerche sono incoraggianti: nelle donne diabetiche è possibile una gravidanza senza complicanze per la madre e per il nascituro , ma perché questo si verifichi è necessario l'apporto consapevole dell'equipe medica, della gestante , del partner.

La gestione ed autogestione del controllo metabolico deve essere costante ed accurata prima, durante e dopo la gravidanza.



*« la vita è una fiamma che via via
si consuma , che riprende fuoco
ogni volta che nasce un bambino»*

George Bernard Shaw

GRAZIE